

Versucher zur Beeinflussung des Dinitrochlorbenzol-Kontakt-Ekzems am Meerschweinchen mit Cortison und verschiedenen Pharmaca

Autor(en): **Frey, J.R. / Bächtold, H.P.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche**

Band (Jahr): **8 (1952)**

Heft 1-2: **Symposium über die Beeinflussung des reaktiven Geschehens durch Hypophyse und Nebennierenrinde = Symposium on the influence of the hypophysis and the adrenal cortex on biological reactions = Symposium sur l'influence de l'hypophyse et de la corticossurrénale dans les réactions biologiques**

PDF erstellt am: **15.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307076>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Aus den medizinischen Laboratorien der Hoffmann La-Roche & Co. AG., Basel

Versuche zur Beeinflussung des Dinitrochlorbenzol-Kontakt-Ekzems am Meerschweinchen mit Cortison und verschiedenen Pharmaca

Von **J. R. Frey** und **H. P. Bächtold**

Ursache und Pathogenese der Hautreaktionen, die wir unter dem Begriff «Ekzem» zusammenfassen, sind bis jetzt größtenteils noch unbekannt. Von den verschiedenen Ekzemformen ist nur das Kontaktekzem ätiopathogenetisch einigermaßen abgeklärt. Durch Auffinden und Wegschaffen des verantwortlichen Agens wird die Krankheit vermieden oder, *cessante causa*, ihrem spontanen Heilungsverlauf überlassen. Die Hautveränderungen können bis jetzt therapeutisch nicht beeinflußt werden. Die gebräuchlichen lokalen oder allgemeinen Behandlungsmaßnahmen sind nur palliativ.

Das Kontaktekzem läßt sich an Mensch und Tier durch Sensibilisierung mit Dinitrochlorbenzol oder anderen Stoffen willkürlich erzeugen. Es eignet sich deshalb zu experimentellen Untersuchungen.

Wir möchten hier über die gemeinsam mit *Studer* (1) durchgeführten Versuche zur Beeinflussung der Hautveränderungen des Kontaktekzems am Meerschweinchen durch Cortison berichten und die Resultate neuer Versuche mit ACTH und verschiedenen Pharmaca mitteilen. Wir haben hierzu die kürzlich von uns (2) beschriebene Methodik, die eine quantitative Beurteilung der Ekzemreaktionen erlaubt, angewendet.

Versuchsordnung

Auf die rasierte Flanke weißer Meerschweinchen im Gewicht von ca. 400 g werden täglich 0,1 cm³ einer 1,25⁰/₁₀₀igen Lösung von Dinitrochlorbenzol (DNCB) in Aceton auf eine Hautfläche von 8 cm² aufgetropft (Abb. 1). Der Kontakt mit dieser nicht primär toxischen Lösung wird

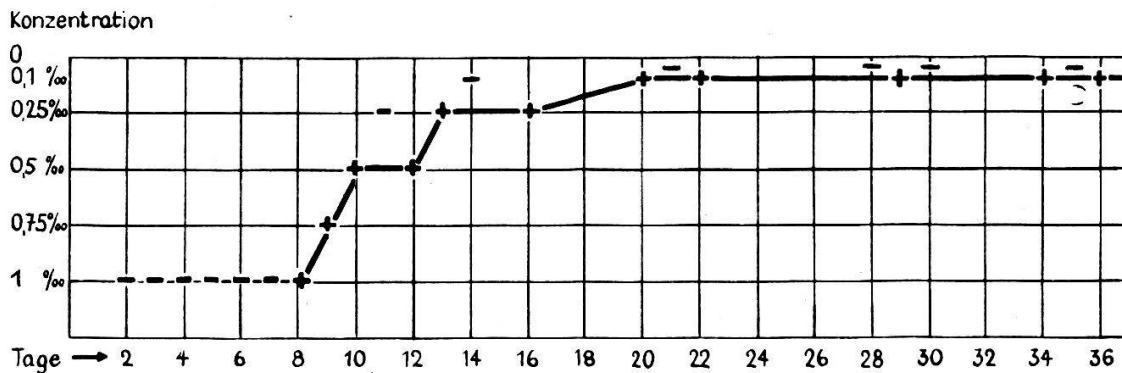


Abb. 1. Entwicklung und Verlauf der epidermalen Sensibilisierung.

vorerst reaktionslos ertragen. Am 7. bis 9. Tag tritt Rötung der Kontaktstelle, d. h. Sensibilisierung der Epidermis ein. Durch weiteres Testen mit absteigenden Antigenkonzentrationen bei konstanten Kontaktflächen und konstanten Flüssigkeitsvolumina läßt sich die Schwellenkonzentration und somit der Sensibilisierungsgrad der Tiere bestimmen. Der Sensibilisierungsgrad wird durch die Antigenkonzentration der Schwellenreaktion ausgedrückt. Mit dieser Methodik können Entwicklung und Verlauf der epidermalen Sensibilisierung sowie der Sensibilisierungsgrad der Tiere in jedem Zeitpunkt quantitativ erfaßt werden.

Die Wirkung von Cortison wurde einerseits auf Entwicklung und Verlauf der Sensibilisierung, andererseits auf eine schon bestehende Sensibilisierung untersucht.

Wirkung von Cortison auf Entwicklung und Verlauf der epidermalen Sensibilisierung

16 weiße Meerschweinchen wurden mit der oben angeführten Methodik mit DNCB sensibilisiert. Die Hälfte der Tiere erhielt gleichzeitig täglich während 18 Tagen 50 mg/kg Cortison subcutan. Der durchschnittliche Sensibilisierungsverlauf jeder Gruppe wurde in einer Kurve dargestellt. Der Versuch wurde an zwei weiteren Gruppen von 16 Tieren wiederholt. Die Ergebnisse sind auf Abb. 2 dargestellt. Im ersten Versuch liegt der Sensibilisierungsgrad der mit Cortison behandelten Tiere um eine halbe Dezimale tiefer und die Sensibilisierung beginnt zwei Tage später als bei den Kontrollen. Im zweiten Versuch verlaufen beide Kurven ähnlich, doch ließen sich weder die behandelten Tiere noch die Kontrollen hoch sensibilisieren. Im dritten Versuch verlaufen beide Kurven parallel. Cortison beeinflußt demnach den Sensibilisierungsverlauf nicht. Auch histologisch konnten keine nennenswerten Unterschiede zwischen behandelten Tieren und Kontrollen nachgewiesen werden.

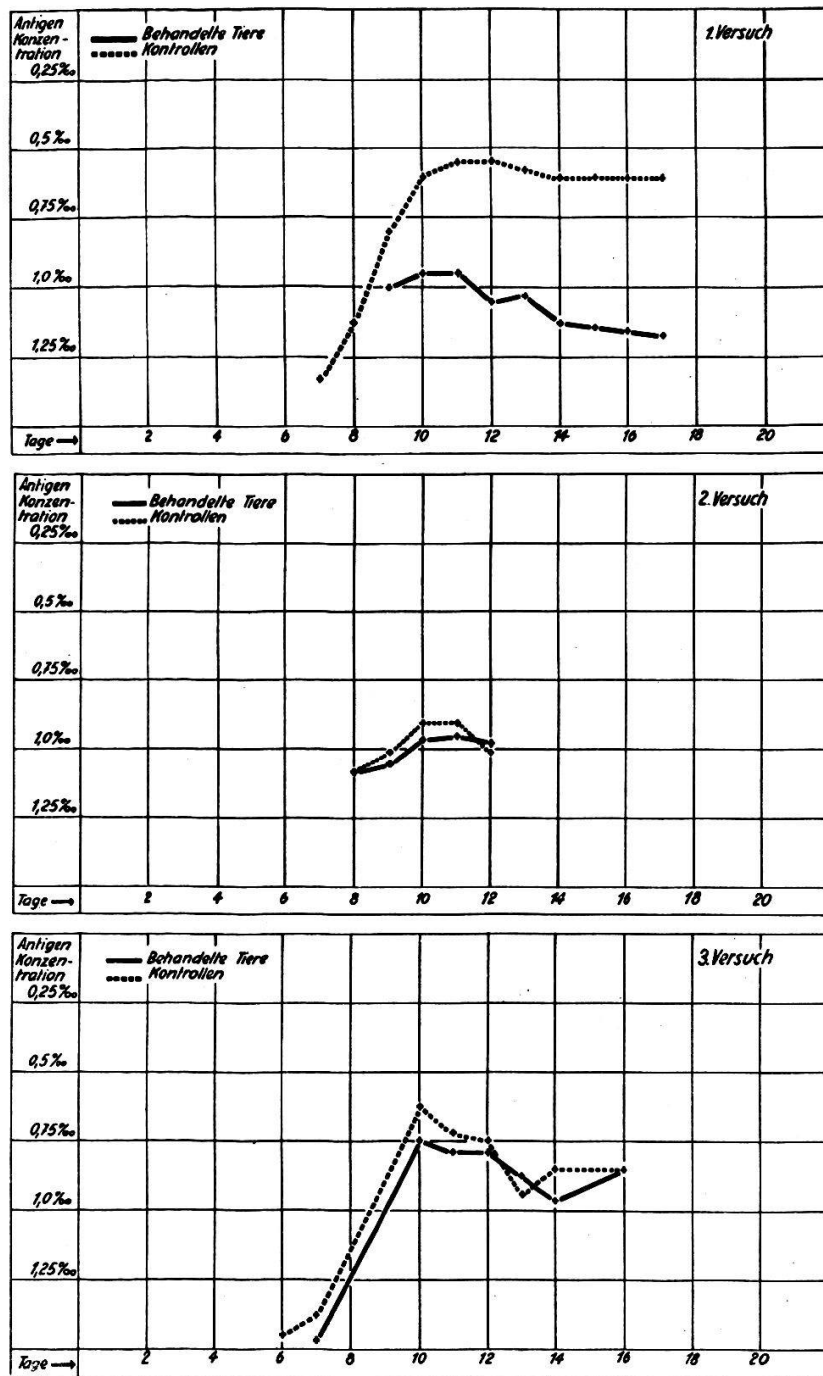


Abb. 2. Wirkung von Cortison auf Entwicklung und Verlauf der epidermalen Sensibilisierung.

Wirkung von Cortison auf eine bestehende epidermale Sensibilisierung

Der Sensibilisierungsgrad von 8 hoch sensibilisierten Tieren wurde täglich bestimmt und seine Veränderungen registriert. Gleichzeitig bekamen 4 dieser Tiere während 3 Tagen täglich 100 mg/kg Cortison subcutan. Dieser Versuch wurde an 2 Gruppen von je 8 Tieren durchgeführt. Die Ergebnisse sind auf Abb. 3 dargestellt. Der Sensibilisie-

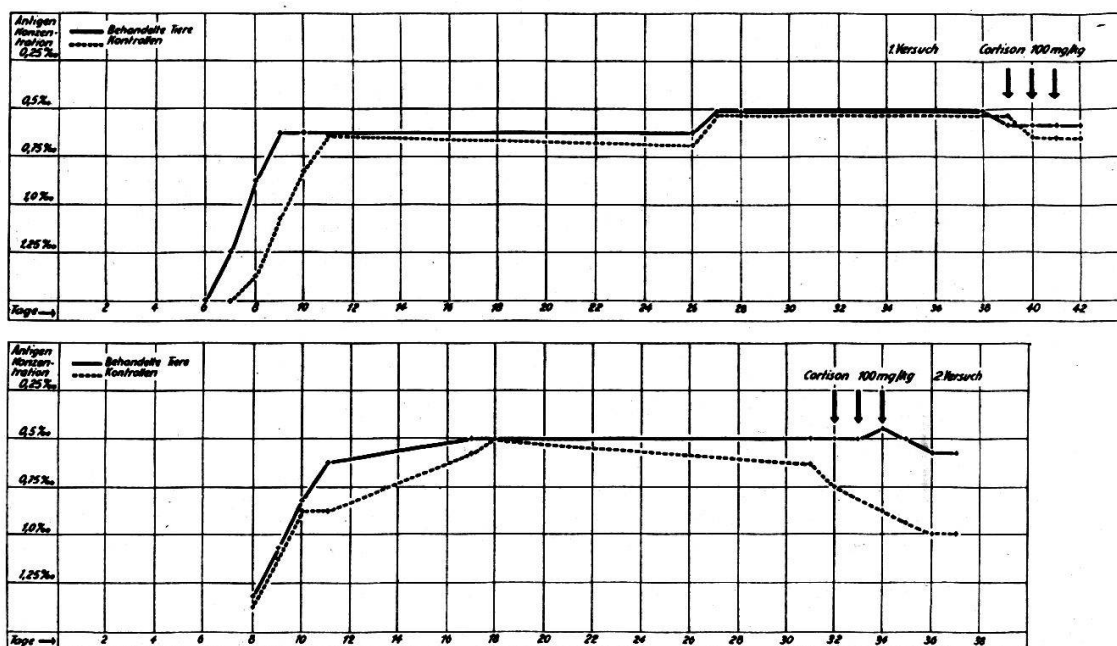


Abb. 3. Wirkung von Cortison auf die bestehende epidermale Sensibilisierung.

ungsverlauf zeigt leichte Schwankungen, aber keine signifikante Wirkung des Hormons.

Versuche zur Beeinflussung des Sensibilisierungsgrades durch verschiedene Pharmaka

Nachdem wir mit Cortison keine Wirkung auf die Hautveränderungen des Kontaktekzems am Meerschweinchen erzielen konnten, haben wir den Einfluß verschiedener Pharmaca auf die Ekzemreaktion geprüft. In der Auswahl der zu untersuchenden Präparate ließen wir uns von Mitteilungen aus der Literatur und von theoretischen Überlegungen leiten und untersuchten einige Vertreter aus folgenden Gruppen von Wirkstoffen:

Mitosegifte, Regulatoren des vegetativen Nervensystems, Regulatoren des Fermentstoffwechsels, Ganglienblocker und Hormone.

Die Prüfung von Mitosegiften schien uns von Interesse, da die Ekzemreaktion, neben humoralen, auch durch zelluläre, bzw. proliferative Veränderungen bedingt ist. Von diesen Stoffen war eine ähnliche Wirkung wie von Röntgenstrahlen zu erwarten, die ja bekanntlich die Ekzemreaktionen am Menschen, wahrscheinlich durch Hemmung der Zellinfiltration günstig beeinflussen. Die Bedeutung des zentralen und des vegetativen Nervensystems bei der allergischen Sensibilisierung der Epidermis ist verschiedentlich hervorgehoben worden (3, 4, 5, 6). Schnitzer (7) hat gezeigt, daß nach epidermaler Sensibilisierung von Meerschweinchen mit DNCB die Empfindlichkeit dieser Tiere gegenüber Acetyl-

Tabelle 1

Beschreibung, Einteilung und Dosierung der zur Beeinflussung des Kontaktekzems am Meerschweinchen geprüften Substanzen

Wirkstoffe	Präparate	Ange- wandte Dosis mg/kg	Dosis, um den üblichen pharmacodyn. Effekt des Prä- parates hervorzurufen nach Angaben der Literatur in mg/kg
Mitosegifte	Colchizin	0,5	0,05 Gicht (11)
	Stickstoff-Lost Methyl-di-(β -chloräthyl)- aminhydrochlorid	2	0,01 Leukopenie an der Ratte (12)
	Folsäureantagonist Präp. Ro. 1-6259, 6-Amino- 11, 12-dimethylpteroyl- glutaminsäure	20	0,1 Hemmung des Fol- säureeffektes an der Ratte
Regulatoren des vegetati- ven Nerven- systems	Ephedrin Sympathomimeticum	200	1,4 Asthma (11)
	Dibenamin Sympathicoliticum	200 160	15 Blutdrucksenkung (13)
	Pyridostigmin Parasympathomimeticum	2	0,2 Anti-Tubocurarewir- (14) kung an der Katze
	Präp. Ro. 1-6272 Parasympathicoliticum	1000	0,3 Antispasmodicum (15)
Regulatoren des Ferment- stoffwechsels	B.A.L.	100	3 Arsenvergiftung (16)
	Glutathion	1300	300 Verhinderung der de- (9) sens. Wirkung von Ascorbinsäure am Meerschweinchen
	Dehydroascorbinsäure	500	(17)
Ganglien- blocker	Präp. Ro. 2-2222 d-3,4-(1'3'-Dibenzyl-2-keto- imidazolido)-1'2'trimethylen- thiophanium d-camphor- sulfonat	200	0,2 Blutdrucksenkung (18) an der Katze
Hormone	ACTH	50	1-3 Rheumatoide, Arthri-(19) tiden (Dosierung wie Cortison)

cholin gesteigert ist. *Stork* (8) konnte nachweisen, daß ganglienblockierende Stoffe das Kontaktekzem am Meerschweinchen beeinflussen. Wir haben deshalb den Einfluß von Reizung und Dämpfung der cholinergischen und adrenergischen Teile des vegetativen Nervensystems sowie den Unterbruch der Synapsen durch Ganglienblocker auf das Kontaktekzem untersucht. Die allergische Reaktion beruht nach Ansicht verschiedener Autoren (10, 20) auf Störungen des zellulären

Fermentstoffwechsels. Kürzlich hat Long (9, 17) auf die Beeinflussung der Tuberkulinreaktion des Meerschweinchens durch Glutathion und Dehydroascorbinsäure hingewiesen. Deshalb haben wir diese Stoffe auch in unserm Test untersucht. Nach dem Versagen von Cortison war es schließlich noch von Interesse den Einfluß von ACTH zu prüfen.

Die bis jetzt untersuchten Präparate sind auf Tabelle 1 zusammengestellt. Die Tabelle enthält auch die in unseren Versuchen angewendeten Dosen und zum Vergleich die Dosen, die den üblichen pharmakodynamischen Effekt der Präparate hervorrufen.

Versuchsordnung

Um eine größere Zahl von Präparaten untersuchen zu können, haben wir unsere ursprüngliche Methodik leicht abgeändert und testen unsere Tiere gleichzeitig mit 3 verschiedenen Antigenkonzentrationen an 3 verschiedenen Hautstellen, so daß der Sensibilisierungsgrad in einem Untersuchungsgang innerhalb von 24 Stunden erfaßt werden kann. Um für die vielen Teste stets über noch unberührte Stellen an den Flanken der Tiere zu verfügen, haben wir die Testfelder von 8 auf 4 cm² und die Flüssigkeitsvolumina von 0,1 auf 0,05 cm³ reduziert. Wir wählten für diese drei, täglich gleichzeitig durchgeführten Teste folgende Antigenkonzentrationen:

a) eine niedrige, 0,2 ‰ige Konzentration, die erfahrungsgemäß über der allergischen Schwelle der meisten Tiere liegt;

b) eine mittlere, 1 ‰ige Konzentration, die bei allen Tieren eine deutliche Reaktion hervorruft.

c) Eine hohe, 2 ‰ige Konzentration, die starke, z. T. schon primär toxische Reaktionen auslöst.

Die Wirksamkeit eines Präparates wurde von der Beeinflussung der mit 1 ‰iger Lösung hervorgerufenen Reaktionen abhängig gemacht. Wir wählten diese Reaktion mittlerer Stärke, um den ursächlich noch unbekanntem, spontanen Schwankungen des Sensibilisierungsgrades auszuweichen. Außerdem erschien uns die Wirkung eines Präparates nur dann von praktischer Bedeutung, wenn eine deutliche, durch einen mittleren Reiz bedingte Reaktion verhindert wird. Pro Versuch verwendeten wir meistens 8 Meerschweinchen; 5 erhielten das zu prüfende Präparat, 3 dienten als Kontrollen. Die Präparate wurden subcutan in subtoxischen, in 2 über den Tag verteilten Dosen verabreicht. Die erste Dosis wurde 2 Stunden vor dem Test, die zweite 6 Stunden nach dem Test gegeben. Die Tiere wurden zweimal vor der Behandlung, einmal am Tage der Behandlung und zweimal nach der Behandlung mit den drei genannten Antigenkonzentrationen getestet. Diese Versuchs-

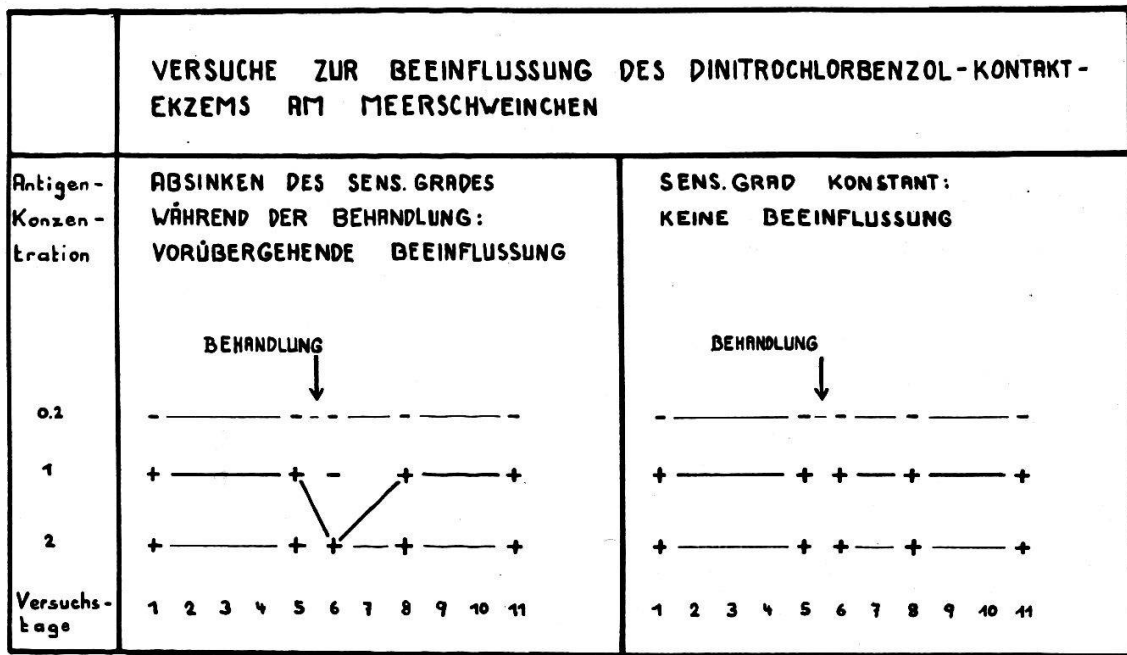


Abb. 4.

anordnung ist auf Abb. 4 dargestellt. Es ergeben sich daraus folgende Möglichkeiten: Unter dem Einfluß des Präparates kommt es entweder zu einem vorübergehenden Absinken des Sensibilisierungsgrades, oder dieser bleibt bei fehlender Wirkung, wie auch bei den Kontrollen, konstant. Es sollte möglich sein, mit dieser Methodik die Beeinflussung des Kontaktekzems durch Pharmaka zu registrieren.

Tabelle 2
Wirkung verschiedener Präparate auf das experimentelle Kontakt-Ekzem am Meerschweinchen

Präparate	Behandelte Tiere		Kontrollen	
	unbeeinflusst	beeinflusst	konstant	spontan abgesunken
Colchizin	4	0	3	0
Stickstoff-Lost	6	0	3	0
Folsäureantagonist	3	1	2	1
Ephedrin	3	1	3	0
Dibenamin	8	5	10	1
Pyridostigmin	5	0	3	0
d Parasympathicolyticum = Ro. 1-6272	5	0	3	0
B.A.L.	5	0	3	0
Glutathion	3	0	1	1
Dehydroascorbinsäure	5	0	3	0
d Ganglienblocker = Ro. 2-2222	6	5	10	1
ACTH	3	1	3	1

Ergebnisse

Die mit unserer Methodik gewonnenen Resultate sind auf Tabelle 2 zusammengestellt. Daraus ist ersichtlich, daß bei bestimmten Präparaten einige Tiere eine Verminderung des Sensibilisierungsgrades zeigen. Das war besonders bei dem geprüften Sympathicolyticum und dem Ganglienblocker der Fall, wo fast die Hälfte der Tiere beeinflußt wurde. Die meisten Präparate hatten keine Wirkung. Die Beurteilung der behandelten Tiere wird durch den Verlauf der Kontrollen erschwert. Bei mehreren Kontrolltieren sank der Sensibilisierungsgrad spontan. Die Beeinflussung der behandelten Tiere kann deshalb nicht dem Präparat allein zugeschrieben werden, sondern hängt z. T. auch von der spontanen Schwankung ab. In Anbetracht der noch kleinen Zahl der Versuche halten wir unsere Resultate vorläufig für nicht signifikant.

Zusammenfassung

Der Einfluß von Cortison, ACTH, Mitosegiften, Regulatoren des vegetativen Nervensystems, Regulatoren des Fermentstoffwechsels und Ganglienblockern auf die Hautveränderungen des Dinitrochlorbenzol-Kontaktekzems am Meerschweinchen wurde quantitativ untersucht. Die Ekzemreaktion konnte unter den gewählten Versuchsbedingungen durch die geprüften Stoffe nicht beeinflußt werden.

Summary

The influence of cortisone, ACTH, mitotic poisons, regulators of the vegetative nervous system, regulators of enzyme metabolism, and ganglion blocking bodies on skin changes in dinitrochlorbenzol contact eczema in guinea-pigs was tested quantitatively. The eczematous reaction could not be influenced by the substances tested under the experimental conditions chosen.

1. Frey, J. R., und Studer, A.: *Dermatologica* **103**, 65 (1951). – 2. Frey, J. R.: *Dermatologica* **102**, 1 (1951). – 3. Marquard, F.: *Arch. Derm. (D.)* **171**, 430 (1935). – 4. Buchwald, H.: *Med. Klin.* **36**, 1302 (1940). – 5. Bereston, E. S.: *J. Invest. Dermatol.* **6**, 75 (1945). – 6. Danielopolu, D.: *Schweiz. med. Wschr.* **1948**, 567. – 7. Schnitzer, A.: *Dermatologica* **83**, 306 (1943). – 8. Storck, H.: *Intern. Arch. Allergy Appl. Imm., Suppl.* **1**, 25 (1950). – 9. Long, D. A., Miles, A. A., Perry, W. L. M.: *Lancet* **83**, 1085 (1951). – 10. Rostenberg, A., und Brunner, M. J.: *Ann. Allergy* **8**, 108 (1950). – 11. Bernoulli, E., Thomann, J.: *Übersicht der gebräuchlichen und neueren Arzneimittel.* (1946). – 12. Jürgens, R., und Studer, A.: *Acta Haematologica* **5**, 47 (1951). – 13. Nickerson, M., und Goodman, L. S.: *J. Pharmacol. (Am.)* **89**, 167 (1947). – 14. Bächtold, H. P.: persönliche Mitteilung. – 15. Raabe, S.: *Fschr. Diagn. Therap. I* (1951). – 16. Sulzberger, M. B., und Baer, R.: *J. amer. med. Assoc.* **133**, 293 (1947). – 17. Long, D. A.: *Lecture at the Heberden Soc.* 1951. – 18. Randall, O. R., Peterson, G. W., und Lehmann, G.: *H. Pharmacol. (Am.)* **97**, 48 (1949). – 19. Hench, S. P.: *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* **25**, 476 (1950). – 20. Mom, A. M.: *Prensa méd. argent* **1949**, 349.